



TITLE:

ハロゲン結合相互作用の特徴を活  
かした新規化学変換法の開発(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

齊藤, 真人

---

CITATION:

齊藤, 真人. ハロゲン結合相互作用の特徴を活かした新規化学変換法の  
開発. 京都大学, 2019, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21707>

RIGHT:

許諾条件により本文は2020-03-25に公開

京都大学	博 士 ( 薬科学 )	氏 名	齊藤 真人
論文題目	ハロゲン結合相互作用の特徴を活かした新規化学変換法の開発		

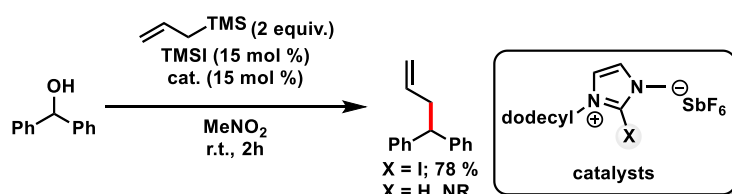
## 研究背景

電子不足な有機ハロゲン化物とルイス塩基の間に存在する非共有結合性相互作用はハロゲン結合 (XB) と呼ばれており、これまで結晶工学の分野で広く用いられてきた。近年ハロゲン原子の原子半径に起因する“柔らかさ”やマイルドな活性化能が注目され、有機合成化学分野において他の有機触媒と相補的な触媒として機能することが期待されている。しかしながら XB の有機合成への適用は未だ求電子剤の多様性という点で限定的な上に、いずれも水素結合 (HB) 供与型触媒をはじめとする他の有機触媒、ないしは金属ルイス酸によって容易に達成可能な反応に限られる。このような背景の下、著者は XB の特徴を最大限に活かした他の触媒系では達成できない反応を開発することで、XB の有機合成化学分野における有用性を明らかにすることを目的として研究に取り組むこととした。

## 第一章 ハロゲン結合による Si-X 結合の活性化を基盤としたアルコールとアリルシランのカップリング反応の開発

馬場らの報告を参考に、TMSX と XB 触媒共存下でのアルコールの脱酸素的アリル化反応を立案した。すなわち、TMSX の Si-X 結合が XB 触媒によって活性化され、その活性化されたケイ素がアルコールを活性化することでシラノールが脱離しカルボカチオンが生じる。その後、求核剤が付加することで XB 供与体と TMSI が再生するというものである。“柔らかい”XB 受容体を共触媒とすると同時に、強い HB 受容能を持つアルコールを基質とすることで、HB 様式の有機触媒では実現困難な反応が XB で実現されることが期待できる。

上記作業仮説の下、Scheme 1 に示す反応を検討した。本反応では基質アルコールの二量化に伴うエーテルの副生が問題となったが、種々検討の結果、ヘキサフルオロアンチモネートを対アニオンとして持つヨードイミダゾリウム塩を XB 供与体



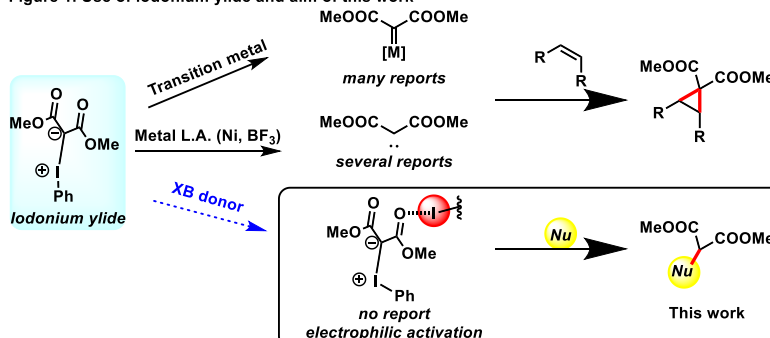
Scheme 1. Reaction condition for deoxygenative coupling

として用いることで、収率よく所望のアリル化体を得ることに成功した。なお本反応は、ヨウ素を水素に置換した水素結合供与型触媒、さらにはチオウレアを始めとする様々な有機酸触媒を用いても反応が進行しなかったことから、作業仮説通り XB の関与が示唆された。

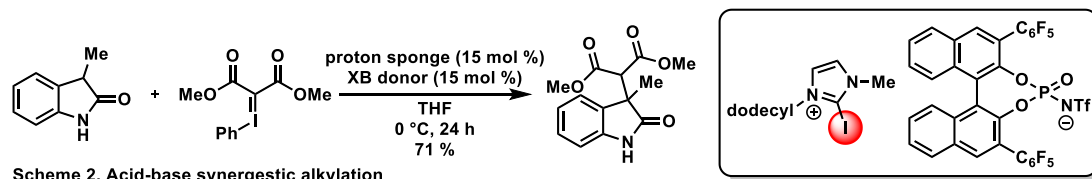
## 第二章 ハロゲン結合によるヨードニウムイリドの活性化を基盤とした触媒的極性転換型酸塩基協働反応の開発

ヨードニウムイリドは遷移金属触媒存在下で金属カルベノイド、ルイス酸存在下フリーカルベンを生じることが知られており、アルケンとの反応が数多く報告されている。著者は、XB によるマイルドな求電子剤の活性化によって、ヨードニウムイリドの求電子的活性化が可能となり、求核剤との反応が達成できると予想した (Figure 1)。このような形式の反応は、電気陰性な化学種同士を結合させる極性転換型反応を可能とし、逆合成切断に新たな選択肢を与えることから合成化学的にも価値があると考えられる。さらに、XB 供与体とハードな塩基間で相互作用が小さいことを利用すれば、触

Figure 1. Use of iodonium ylide and aim of this work



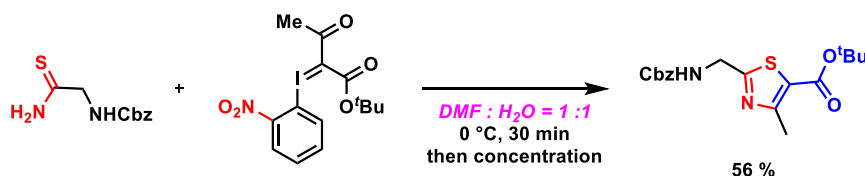
媒量の塩基による求核剤選択的な活性化が可能となり、触媒的カップリング反応が達成できると期待した。重 THF 中、XB 供与体と種々塩基を混合する予備実験から、イミダゾリウム 4,5 位の化学シフト値の変化は大きいものでも  $-0.051$  ppm であったのに対し、ヨードニウムイリドを添加した場合にはより大きなシフト値 ( $-0.214$  ppm) を観測した。この結果は、XB 供与体と求電子剤との相互作用が塩基との相互作用よりも大きいことを示しており、本組み合わせにおいて所望の酸塩基協働反応が仮説通り進行しうることが期待された。



上述の NMR 実験を参考に、反応条件の最適化を行った。その結果、基質としてオキシインドールを用いた場合に反応は円滑に進行し、目的のカップリング体を得られた (Scheme 2)。特筆すべき点は、金属ルイス酸を含む他の触媒を用いても反応は全く進行せず、XB 供与体のみが目的物を与える。これは XB の顕著な優位性を示唆する結果であるといえる。

### 第3章 ヨードニウムイリドを用いたチオアミド選択的分子変換法の開発

第二章ではヨードニウムイリドを求電子剤として用いていたが、ヨードニウムイリド自体がXB供与体として機能することも期待される。そこで著者は、柔らかい適切な求核種をヨードニウムイリドと混合することで、水をはじめとする複数の硬いルイス塩基存在下でも官能基選択的な変換反応が進行すると考えた。そこで、チオアミドを用いたチアゾール形成反応を計画した。金属触媒存在下ジアゾエステルを作用させる類似反応が報告されているが、過酷な条件が必要である。ヨードニウムイリドとの反応が水中かつ温和に進行すれば、チオアミドとヨードニウムイリドいずれの化学種も天然のタンパク質には存在しないため生体直行型のタンパク修飾反応としての利用も期待される。検討の結果、オルト位にニトロ基を持つヨードニウムイリドをチオアミドと含水DMF中混合するだけで、所望のチアゾール誘導体をまずまずの収率で合成することに成功した (Scheme 3)。



(論文審査の結果の要旨)

これまで触媒作用で利用されてきた主要な分子間相互作用は、イオン結合、水素結合、金属ルイス酸などであり、主にハードな相互作用を駆使して反応性や立体制御が行われてきた。一方、電子不足な有機ハロゲン化物とルイス塩基の間に存在するハロゲン結合 (XB) と呼ばれる非共有結合性相互作用は、ハロゲン原子に特徴的な“柔らかさ”を有することから、触媒反応への新たな利用が期待されている。このような背景の下、申請者は XB の特徴を最大限活かした他の触媒系では達成できない反応開発に取り組み、以下の 3 つの新たな事実を明らかに、有機触媒反応およびハロゲン結合相互作用の研究分野に大きく貢献した。

(1) ヨードイミダゾリウム・ $\text{SbF}_6$  塩と  $\text{R}_3\text{SiBr}$  の共触媒系がアルコールとシリル求核剤のカップリング反応を効果的に促進し、2 量化反応を抑制して所望の置換体を収率よく与える。本反応では  $\text{R}_3\text{SiBr}$  の Si-Br 結合を XB 供与体が特異的に活性化している。

(2) ヨードニウムマロン酸エステルイリドとシリルエノールエーテルとの極性転換型カップリング反応に XB 触媒が有効であること、また、適切な塩基存在下ではオキシインドールを求核剤として直接的なカップリング反応に応用可能である。

(3) ヨードニウムイリド試薬は、チオアミドのようなソフト性の高い求核剤と XB 触媒非存在下でも反応し、対応するエナミノエステルおよびチアゾール誘導体に変換可能である。また本反応は官能基選択性が高く生体分子の標識等にも応用できる。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。